

Aus der Neuro-Pathologischen Abteilung (Prof. HALLERVORDEN) des Max Planck-Instituts für Hirnforschung in Gießen (Direktor: Prof. H. SPATZ).

Über diffuse symmetrische Kalkablagerungen bei einem Krankheitsbild mit Mikrocephalie und Meningoencephalitis.*

Von

I. HALLERVORDEN.

Mit 8 Textabbildungen.

(Eingegangen am 15. Dezember 1949.)

In einer Arbeit mit LAUBENTHAL (1940)¹ habe ich den Befund eines von 2 Geschwistern mit einer eigentümlichen, frühkindlichen Hirnerkrankung beschrieben. Die sehr gründliche erbbiologische Untersuchung von LAUBENTHAL hat besondere Anhaltspunkte für die genetische Bedingtheit nicht gegeben. Aber auch die pathologisch-anatomischen Veränderungen ließen eine sichere Beurteilung nicht zu. Inzwischen konnte ich auch das zweite der Geschwister untersuchen und bekam später noch 2 andere Fälle mit fast gleichartigem Befunde, so daß jener Beobachtung über den Einzelfall hinaus eine allgemeinere Bedeutung zuzukommen scheint.

1. Das erste fast 6 Jahre alt gewordene Kind Gertrud K. wurde in Gesichtslage geboren und zeigte eine erhebliche Behaarung am Rücken, die erst nach 4 Wochen verschwand. Im Alter von 2 bis 3 Monaten verweigerte es öfter die Nahrung und blieb auffallend klein. Bald hatte es nach jeder Mahlzeit Erbrechen und erreichte nur ein Gewicht von 11—13 Pfund, worüber es in seinem Leben nicht hinauskam. Es konnte nicht sitzen und bekam eine Versteifung der unteren Gliedmaßen, die allmählich in Kontrakturen überging, dazu kam eine Kyphose der Wirbelsäule. Mit $3\frac{1}{4}$ Jahren einmal 5 Std lang anhaltende „Lachkrämpfe“, die sich mehrmals wiederholten. Erblindung mit $4\frac{1}{2}$ Jahren und Verlust des Gehörs. Hornhauttrübung, zuletzt Schluckstörung. Es bestand außerdem eine Mikrocephalie.

Die histologische Untersuchung des nur 345 g schweren mikrocephalen Gehirns mit Erweiterung der Ventrikel ergab — bei Fehlen jeglicher entzündlichen Veränderung — eine beträchtliche Verdickung der Meningen, Fibrose der Gefäße und unregelmäßig über alle Teile des Gehirns verbreitete zahlreiche gefäßabhängige Verodungsherde, besonders im Mark, so daß dieses wie ein Tigerfell aussieht, außerdem und unabhängig davon finden sich beträchtliche Ablagerungen von Kalkkonkrementen in Groß- und Kleinhirn.

2. Bei dem zweiten Kinde Kurt K., das 4 Jahre nach dem ersten geboren wurde, fiel in den ersten Monaten eine Behaarung am Kreuzbein auf, die bald verschwand. Im Alter von 3—4 Monaten erkrankte es in gleicher Weise mit Nahrungsverweigerung und Erbrechen, lernte nie sitzen, nahm im Wachstum nicht mehr zu, nachdem

* Herrn Prof. W. SCHOLZ-München zum 60. Geburtstag gewidmet.

¹ Arch. Psychiatr. 111, 762 (1940).

es im ersten Jahre ein Gewicht von 14 Pfund erreicht hatte, und versteifte gleichfalls. Auch hier bestand eine Mikrocephalie. Im Jahre 1938 ergab die Untersuchung ein Gewicht von 6,5 kg bei einer Länge von 73 cm. Das Brustbein sprang stark vor. Beugekontraktur der unteren Extremitäten, athetoide Bewegungen der oberen, Steigerung der Sehnenreflexe, kein Babinski. Das Kind reagierte auf optische und akustische Reize. Es mußte gefüttert werden und erbrach häufig. Röntgenologisch war eine Verkalkung im Gehirn nicht nachzuweisen. Es starb 1943 im Alter von 7 Jahren.



Abb. 1. Fall 2. Frontalschnitt durch die Stammganglien. Markscheidenfärbung, 1,5 : 1. Verödungsherdchen an der Rindenmarkgrenze und im Globus pallidus. Erhaltene Markinseln ähnlich der PELIZÄUS-MERZBACHERSchen Krankheit im Mittelhirn.

Das kleine Gehirn entsprach in Größe und Aussehen dem der älteren Schwester (Gewicht nicht vermerkt). Die Meningen sind getrübt und verdickt, besonders an der Basis. Das Kleinhirn ist auffallend klein und schmal. Die Gefäße der Basis sind im Verhältnis zu der Kleinheit des Gehirns relativ groß, zeigen aber keinerlei Wandveränderungen.

Auf Frontalschnitten sieht man eine mäßige Erweiterung aller Ventrikel, nach hinten zunehmend, die Rinde ist relativ breit, die Marksubstanz deutlich verschmälert. Die Rinden-Mark-Grenze ist unscharf und zeigt vielfach kleine graue Flecke, doch sind in der Marksubstanz selbst keine Herde zu erkennen. Die innere Kapsel ist merklich verschmälert. Brücke und Medulla oblongata sind klein und entsprechen in ihrem dürrtigen Umfange dem viel zu kleinen Cerebellum.

Histologische Untersuchung: Markscheidenpräparate durch die ganze Hemisphäre zeigen überall in den Schnitten vom Stirn- und Occipitalpol, in der Höhe der vorderen und hinteren Stammganglien, im Mittelhirn, Brücke und Medulla oblongata in den markhaltigen Gebieten unregelmäßig ver-

streut kleine, ganz oder nahezu marklose, unscharf begrenzte Herdchen (Abb. 1). Diese bevorzugen die Rindenmarkgrenze, nach beiden Seiten übergreifend. In den schmalen Markstraßen der Hirnwindungen unterbrechen sie diese mehrfach, so daß die Marksubstanz wie zerstückelt erscheint, so z. B. auch in der Capsula externa und extrema. In den Stammganglien fehlen die Markbündelchen im Putamen, das Pallidum zeigt zahlreiche marklose Flecke, die innere Kapsel ist sehr schmal. Wo mehrere Herdchen aneinanderstoßen, entsteht eine größere diffuse Aufhellung, wodurch die dazwischenliegenden markhaltigen Stellen als dunklere Flecke hervortreten. So kommt es zu einem tigerfellartigen Aussehen, welches an das Bild der PELIZÄUS-MERZBACHERSchen Krankheit erinnert; dies trifft besonders für das Mittelhirn (Abb. 1) und die Brücke zu. Im Kleinhirn sind im Marklager nur wenige Herdchen vorhanden, desto mehr in den Läppchen. Aus der Form und der Verteilung der Herde ist es ohne weiteres deutlich, daß sie von Gefäßen ihren Ausgang nehmen.

Vergleicht man das Markscheidenpräparat mit dem Zellbild (Abb. 2) eines benachbarten Schnittes, so erkennt man schon mit bloßem Auge, daß den Herden im Mark gleichartige Lichtungen und Verödungen des Gewebes entsprechen, von denen die Rinde aber frei bleibt. Bei Lupenvergrößerung sieht man ferner zahlreiche kleine Kalkkonkremente im Mark und den Windungstälern (Abb. 2b), sowie im Putamen und Pallidum und einige auch in den marknahen Läppchen des Kleinhirns.

Ferner besteht eine Verdickung der weichen Haute mit Erweiterung der meningealen Räume; die sonst zarten Bindegewebsfasern sind verstärkt, die Gefäße

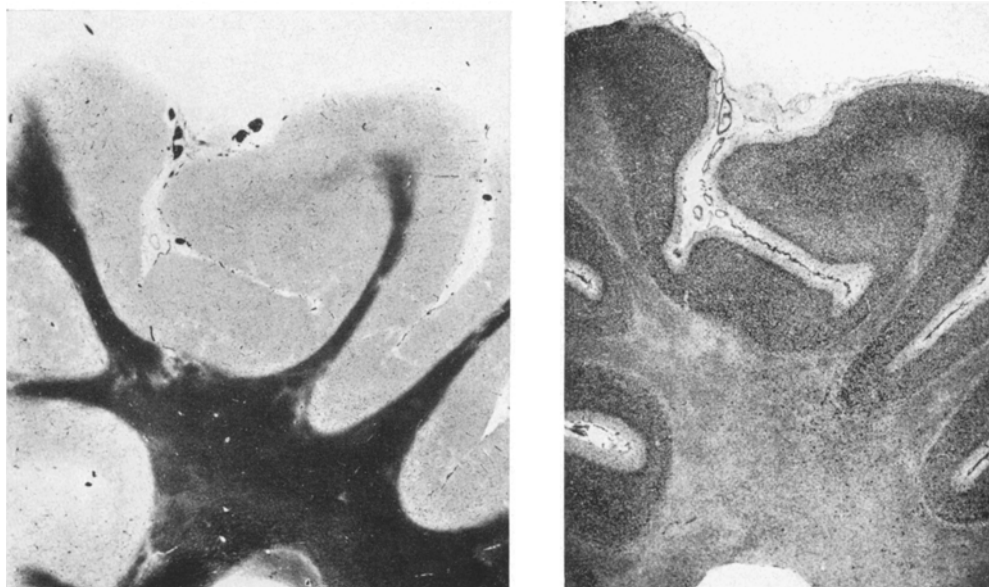


Abb. 2. Fall 2. Stirnhirn-Frontalschnitt. 4,5:1. a) Markscheidenfärbung, b) Thioninfärbung. Den Verödungsherden im Markscheidenpräparat entsprechen ebensolche im Zellpräparat. Feine Kalkkonkremente im Marklager und den Windungstälern der Hirnrinde (b).

zeigen ebenfalls eine fibrose Adventitia, die größeren und mittleren auch meist eine Aufsplitterung der Elastica, während die Intima keine wesentlichen Veränderungen aufweist, nur an einigen Gefäßen im 4. Ventrikel sind einzelne mäßige Intimawucherungen zu finden. Hier und da kann man spärliche Lymphocytenansammlungen und einige regressiv veränderte Plasmazellen sehen, meist in der Tiefe der Furchen.

Die Hirnrinde erscheint gegenüber der Verschmälerung der Marksubstanz relativ breit. Die Grenze gegen das Mark ist meist unscharf, die Ganglienzellen verlieren sich unregelmäßig in die Marksubstanz, welche auch sonst relativ viel Nervenzellen enthält. Die Architektonik ist nicht gestört, größere herdförmige Ausfälle, wie sie den Markherden entsprechen würden, fehlen, doch ist die Rinde von kleinen Lichtungen unregelmäßig durchsetzt. Die Ganglienzellen sind größtenteils unversehrt, doch gibt es auch reichlich erkrankte Zellen, teils anämisch, teils vacuolig verändert, mit Auflösung der NISSL-Substanz, verwaschenen Zellrändern und Schattenbildungen. Eine Vermehrung der Lipoiden ist nicht nachzuweisen. Die Glia ist deutlich ver-

mehrt. Schon in der Randschicht liegen große Astrocyten mit strahligem Plasmaleib und kleine Konglomerate von größeren Astrocytenkernen ohne wesentliches Plasma, anscheinend regressiv veränderte Gliarassen. Aber auch in der übrigen Rinde sind sie unregelmäßig ausgestreut, besonders in den beiden unteren Schichten. Außerdem gibt es viele Stäbchenzellen über die gesamte Rinde verteilt, die zu einem großen Teil regressiv verändert sind.

Im Mark zeigen die Ausfallsherde, wie schon angedeutet, eine Gewebsverarmung: es gibt einzelne verstreute Oligodendrogliazellen und Astrocytenkerne, die Faserstrukturen sind stark aufgelockert, besonders um die Gefäße. Hier besteht zum Teil nur noch ein loses, weitmaschiges Netz von einzelnen erhaltenen Nervenfasern mit abgeblähten Markscheiden und einzelnen Gliafasern. In anderen Herden ist der

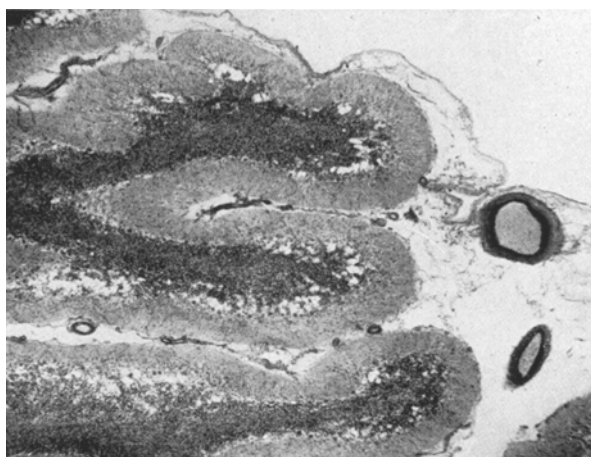


Abb. 3. Fall 2. Kleinhirnlappchen, Thionin, 45 : 1. Ödematöse Auflockerung der PURKINJE-Zellschicht.

Gewebszusammenhang nicht gestört, sondern nur eine diffuse Lichtung vorhanden mit einzelnen verstreuten Gliakernen. Um so dichter liegen die Zellen in den erhaltenen Teilen des Marks (Abb. 2b); sie sind hier über die Norm hinaus vermehrt, und zwar sieht man neben den normalen Oligodendroglia-kernen auch größere Astrocyten mit bohnenförmigem oder knolligem Kern, zum Teil auch mit schwacher Andeutung eines Protoplasmaleibes mit strahligen Fortsätzen. Die Gefäße fallen im VAN GIESON-Präparat durch ihre ausgesprochene Fibrose auf, sie sind aber durchgängig und meist mit Blut gefüllt. Die Intimazellen sind nicht wesentlich verändert, Wucherungen derselben fehlen innerhalb der Hirnsubstanz vollkommen, hin und wieder sieht man in mittleren Arterien eine geringe Aufsplitterung der Elastica. Ganz vereinzelt sind ältere lymphocytäre Infiltrate geringen Ausmaßes im Mark und in den basalen Gebieten zu finden. Im Fettpräparat fehlen alle Abbauerscheinungen, nirgends ist auch nur eine einzige Fettkörnchenzelle anzutreffen.

Im Striatum sind die Ausfälle von Nervenzellen nicht bedeutender als in der Hirnrinde. Im Globus pallidus ist reichlich grünliches Pigment vorhanden, welches das Plasma der meist vergrößerten Gliazellen anfüllt. Pigmentkugeln (Achsen-cylinderauftreibungen mit Pigmentspeicherung) treten aber ganz zurück. In dem allein untersuchten hinteren Teil des Thalamus sind wieder verschiedene kleine Zellausfälle zu sehen, sowie auch einige kleinere lymphocytäre Infiltrate älteren Charakters.

Das Mittelhirn besitzt nur einige unbedeutende Verödungsherde, doch ist die Glia im allgemeinen vermehrt. Die Zellgruppen des Nucleus oculomotorius, des roten Kerns und der Substantia nigra sind im wesentlichen unversehrt. In der Brücke, die recht erheblich von Verödungsherden durchsetzt ist, sieht man die gleichen Veränderungen, nur sind hier mehr regressiv veränderte Stäbchenzellen vorhanden. Die Medulla oblongata konnte nicht untersucht werden.

Im Kleinhirn ist das Mark, sowie insbesondere der Nucleus dentatus, dessen Nervenzellen abgeblaßt oder geschrumpft sind, dicht von Oligodendrogliazellen besetzt, auch regressiv veränderte große Astrocyten fehlen nicht. Dicht an der Mark-

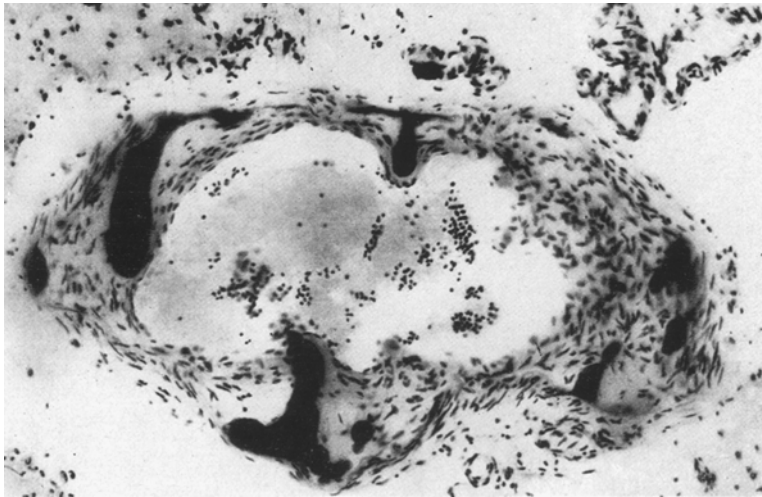


Abb. 4. Fall 2. Gefäßquerschnitt (Occipitallappen) Thionin, 100 : 1. Spießförmige Kalkeinlagerungen in der Gefäßwand.

Rindengrenze gibt es eine kleine Heterotopie von Ganglienzellen. Nahezu alle Läppchen in Wurm, Flocke und Hemisphäre zeigen eine bedeutende Auflockerung des Gewebes durch einen groben Status spongiosus im Bereich der PURKINJE-Zellschicht (Abb. 3). Sie ist von zahlreichen großen runden Löchern durchsetzt und ebenso der Rand der Kornerschicht, wodurch die PURKINJE-Zellen in die Molekularschicht hineingedrängt werden. Im übrigen ist die Körnerschicht auch weniger dicht von Zellen besetzt wie gewöhnlich. Die PURKINJE-Zellen sind teils gut erhalten, teils anämisch verändert.

Das Ependym der Ventrikel ist großenteils geschwunden und die subependymäre Glia verstärkt. In den vorderen Abschnitten des Seitenventrikels sind einige Ependymzellen progressiv verändert mitsamt den darunter liegenden Gliazellen. Im Aquadukt und am Boden des 4. Ventrikels gibt es eine ganze Anzahl proliferierter Gliaknotchen (Ependymitis granularis).

Dazu kommen zahlreiche Kalkkonkremente von tropfenförmiger, stäbchen- oder eiszapfenartiger Gestalt in Stammganglien, Mark und Rinde. Ihre Größe variiert von dem Umfang einer kleinen Gliazelle bis über den einer Ganglienzelle, zum Teil zeigen sie eine geschichtete Struktur. Sie liegen frei im Gewebe ohne irgendwelche Beziehungen zu den Zellelementen, bald auf, bald zwischen den Ganglien- oder Gliazellen; sie richten sich nicht nach dem Verlauf der Markfasern, sondern liegen

oft quer darüber. Sie finden sich im gesunden ebenso wie im erkrankten Gewebe (Abb. 2b) und liegen z. B. wie zufällig auch einmal in einem Verödungsherd. Eine Reaktion des Gewebes haben sie nicht hervorgerufen. Es sind auch nicht etwa erkrankte oder zugrunde gehende Ganglienzellen verkalkt, obwohl es deren genug gibt; nur gelegentlich einmal haben sich die Konkreme an einer Faserstruktur niedergeschlagen (PURKINJE-Zelle).

In den Gebieten, in denen sie vorkommen, zeigen auch stets einige, aber keineswegs alle Gefäße Einlagerungen von Kalk in die Adventitia oder in die Media, eventu-

tuell in Gestalt feiner Tröpfchen oder zusammenhängend als starre Röhre. Gelegentlich sind sie auch im Gliakammerraum außerhalb der Adventitia niedergeschlagen, nur selten ist ein Gefäß ganz verschlossen. Wiederholt begegnet man spießförmigen Einlagerungen in die Gefäßwand, welche radiär zum Gefäßlumen liegen und in dasselbe hineinragen, aber allseitig von elastischen Membranen umgeben. Gewöhnlich sind mehrere solche Konkreme an einem Gefäß vorhanden (Abb. 4). Diese eigenartigen Bildungen hat E. SCHERER (1934) zuerst beschrieben als Begleiterscheinung einer anämischen Erweichung des Globus pallidus bei einer älteren Frau mit Magenulcus. Er konnte an Serienschnitten feststellen, daß es sich dabei um stielartige, abge-

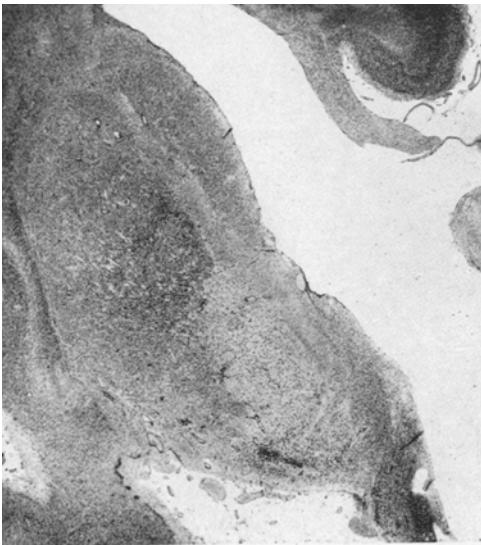


Abb. 5, Fall 2. Stammganglien. Thionin, 4 : 1. Feine Kalkkonkremente im Putamen und äußeren Glied des Pallidums.

zweigte Fortsetzungen der äußeren Verkalkungsschicht des Gefäßes handelt, welche die Intima vor sich herschieben.

Konkremente gibt es nicht bloß in den Gefäßen innerhalb der Hirnsubstanz, sondern auch in denen der Meningen, aber stets nur innerhalb der Bezirke, in denen auch sonst Kalkkonkremente vorkommen.

Denn es muß als besonders bemerkenswert hervorgehoben werden, daß die Kalkablagerungen nur in ganz bestimmten Regionen vorkommen und in anderen stets fehlen. Auf ganzen Hemisphärenschnitten kann man diese Ausbreitung gut übersehen. Die Konkreme durchsetzen das Marklager des Großhirns, in einem gewissen Abstand von der Ventrikelwand beginnend, sowie die Windungstäler der Rinde, soweit sie in die Tiefe des Marklagers hineinreichen, mitsamt den in ihnen liegenden meningealen Gefäßen, während die Kuppen und die weichen Häute an der Oberfläche niemals Kalkkonkremente aufweisen. Vom Marklager aus reicht das Gebiet der Ablagerungen in die Stammganglien hinein und umfaßt Putamen und Pallidum mit oder ohne die innere Kapsel (Abb. 5).

Im Stirnhirn sind in diesem Falle nur die oberen Teile des Marklagers, sowie die angrenzenden tiefen Rindenabschnitte betroffen (Abb. 2b). Im Occipitallappen sind auf dem Frontalschnitt nur der innere Bezirk des Marklagers, sowie die in denselben

versenkten Rindenteile beteiligt. Ähnlich ist es im Kleinhirn: Beiderseits des Nucleus dentatus, welcher hier frei geblieben ist, gibt es Kalkkonkremente im Marklager und den angrenzenden Läppchen, sowie in den mittleren Teilen des Wurms, wobei es zu zarten Ablagerungen an den Dendriten der PURKINJE-Zellen gekommen ist.

Zusammenfassung: 1. Das 6 Jahre alt gewordene Mädchen war mikrocephal, verweigerte im Alter von 3—4 Monaten die Nahrung und litt häufig an Erbrechen. Es blieb im Wachstum zurück und bekam eine Versteifung der unteren Extremitäten mit Kontrakturen und Kyphose der Wirbelsäule. Erblindung mit 4½ Jahren und Verlust des Gehörs. Hornhauttrübung.

2. Der 4 Jahre später geborene und 7 Jahre alt gewordene Bruder war ebenfalls mikrocephal, erkrankte in gleicher Weise mit Versteifung und athetoiden Bewegungen der oberen Extremitäten. Er blieb auffallend klein und schwach, war aber optisch und akustisch ansprechbar. Hornhauttrübung.

Das Gehirn des Mädchens wog 345 g, das des Bruders war entsprechend klein, beide zeigten den gleichen histologischen Befund: Verdickung der Meningen, Fibrose der Gefäße zum Teil mit Aufsplitterung der Elastica. Weit verbreitete kleine Verödungsherde älteren Datums um die Gefäße (keine Abbauerscheinungen), besonders in der Marksubstanz des Groß- und Kleinhirns sowie des Hirnstamms; durch das Zusammenfließen dieser Herde bleiben kleine erhaltene Markinseln ausgespart. Allgemeine Vermehrung der Gliazellen, teilweise mit regressiven, ursprünglich progressiv veränderten Astrocyten, zahlreiche Stäbchenzellen vorwiegend in der Rinde, an einigen Stellen diskrete ältere lymphocytäre Infiltrate und einige Plasmazellen. Ependymitis granularis. — Unabhängig davon zahlreiche verstreute Kalkkonkremente — frei im Gewebe und an den Gefäßen — im Marklager, Mark des Kleinhirns und den angrenzenden Läppchen.

Wenn wir einmal von den Kalkablagerungen absehen, so können die übrigen histologischen Befunde nur als die Folge einer durchgemachten Meningoencephalitis angesehen werden. Die Verdickung der Meningen, die Fibrose der Gefäße mit den Elastica-Veränderungen sowie die Ependymitis granularis und die Verstärkung der subependymären Glia sind unverkennbare Reste einer Meningitis. Die Verödungsherde, an denen frische Veränderungen nirgends nachzuweisen sind, die kleinen Ausfälle in der Rinde, die zahlreichen regressiv veränderten Stäbchenzellen und Astrocyten und schließlich die kleinen Reste entzündlicher Infiltrate, lassen sich nur als das Ergebnis einer längst abgelaufenen Meningo-Encephalitis auffassen. Damit stehen die Kalkablagerungen in keinem organischen Zusammenhang. Sie entsprechen ihrer Art und Ausbreitung nach den symmetrischen „diffusen Kalkablagerungen“ (BEYME, 1945), welche als sogenannte „idiopathische, nicht arteriosklerotische Gefäßverkalkung“ (FAHR) im Gehirn beschrieben worden sind (VOLLAND,

1940). Diese letztere Bezeichnung trifft aber nicht das Wesen dieser Erkrankung, denn es handelt sich keineswegs vorwiegend um Gefäßverkalkungen, sondern vielmehr um diffuse Niederschläge von Kalkkonkrementen im *gesunden* Gewebe, sowie *außerdem* an den Gefäßen in ganz bestimmten Gebieten. Erst dann, wenn sie zu größeren Konkrementen zusammensintern („Hirnstein“) und durch Erstickung des Gewebes sekundäre Schäden setzen, kommen klinisch nervöse Ausfallserscheinungen, namentlich im extrapyramidal-motorischen System zustande. Die Ursachen dieser Erkrankung sind offenbar verschiedene Natur, darauf soll später eingegangen werden. Hier kommt es nur darauf an festzuhalten, daß es sich nicht um eine Verkalkung geschädigter Gewebsteile handelt und daß die Ablagerungen nicht mit der Herdbildung in unmittelbarem Zusammenhang stehen.

Überblicken wir den gesamten Befund, so haben wir 3 Symptomenkomplexe festgestellt, deren jeder eine besondere Krankheit sein könnte: Die *Mikrocephalie*, die *Meningoencephalitis* und die diffusen *Kalkniederschläge*. Die merkwürdige Kombination der so heterogen erscheinenden Befunde ließe sich immerhin als ein einmaliges Vorkommnis, als eine Besonderheit eben dieser familiären Erkrankung verstehen, und als solche habe ich sie auch früher gewertet. Mir sind aber danach noch 2 weitere Fälle der gleichen Art zur Untersuchung zugeführt worden, und ich habe einen ähnlichen in der Literatur gefunden.

3. Christa H. (43 . 70) wurde 14 Jahre alt, Schwangerschaft und Geburt waren normal, das Geburtsgewicht betrug nur 4 Pfund. Die anfängliche Entwicklung bot nichts Besonderes. Nach der ersten Impfung mit 1½ Jahren blieb sie in der Entwicklung zurück und wurde dann schwer krank, angeblich an Grippe; sie verlernte das Laufen, aß schlecht und mußte gefüttert werden. Erst im letzten Lebensjahr soll sich der Zustand etwas gebessert haben, sie ging kleine Strecken allein, wenn auch unsicher, und aß auch wieder allein. 10 Tage vor ihrem Tode kam sie in eine Anstalt, hier wurde festgestellt: Größe 70 cm, Gewicht 12,9 kg, graziler Knochenbau, Körper unproportioniert: Beine im Verhältnis zum Rumpf viel zu lang, auch der Rumpf für ihr Alter zu kurz. Brustbein eingesunken, Kyphose der Brustwirbelsäule, gering entwickelte Muskulatur, Hirn- und Gesichtsschädel auffallend klein (Umfang 46 cm), Augen tief liegend und klein, die Hornhäute temporal und nasal getrübt, Pupillen eng, reagieren nicht auf Licht, horizontaler Nystagmus. Untere Gliedmaßen gerade gestreckt, bds. Spitzfußstellung, liegt bewegungslos da, kann sich aufrichten, steht aber sehr unsicher, schwankender spastischer Gang, Sehnenreflexe vorhanden, kein Klonus. Babinski zeitweilig gekreuzt von re. nach li., li. negativ. Tonussteigerung auch in den Armen. Pat. ißt allein und ungeschickt. Leerer Gesichtsausdruck, anhänglich und liebebedürftig, scheint intelligenter zu sein, als man erwarten konnte, sie wußte z. B. über alles in der Abteilung Bescheid, kann hören und sehen, Sprache verwaschen und wenig verständlich.

Die Encephalographie ergab einen Hydrocephalus internus und atrophischen Zustand beider Großhirnhemisphären. Nach der Encephalographie verfiel sie und starb nach wenigen Tagen.

Das Sektionsprotokoll ist nicht mehr vorhanden. Hirngewicht 650 g. Erhebliche Trübung der Meningen an Basis und Konvexität und ebenso über dem Rückenmark.

Auf Frontalschnitten zeigt sich eine bedeutende Erweiterung aller Ventrikel. Die Marksubstanz ist auffallend schmal und sieht etwas fleckig aus. In beiden Putamina sind Kalkablagerungen zu sehen.

Histologische Untersuchung: Markscheidenpräparate von ganzen Schnitten in Höhe der Stammganglien in ihrem Anfang und ihrer Mitte (Abb. 6), durch Stirn- und Occipitalpol, Mittelhirn und Brücke mit Kleinhirn, zeigen überall fleck- und strichförmige mehr oder weniger vollständige Verödungsherde; sie fehlen auch nicht

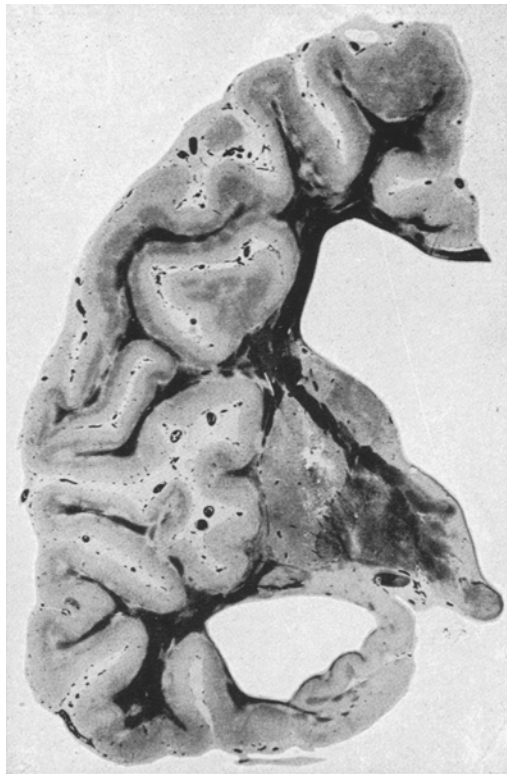


Abb. 6. Fall 3. Frontalschnitt durch die Stammganglien, Markscheidenfärbung, 1,5 : 1. Kleine Verödungsherde im Mark und an der Rindenmarkgrenze sowie in den Stammganglien. Ausfall im Putamen durch zusammengesinterte Kalkkonkremente.

im Opticus. Die stehen gebliebenen Markinseln erinnern wieder auffallend an das Markscheidenbild der PELIZÄUS-MERZBACHERSchen Krankheit. Nur im Brückenfuß und in der Medulla oblongata sind die Herde weniger abgegrenzt und mehr diffus ineinanderfließend. Das Zellpräparat zeigt an den gleichen Stellen eine Aufhellung und Verringerung des Zellgehaltes, andererseits eine Zellvermehrung im Gebiete der erhaltenen Markteile. Die Art der Gliazellen, das Vorkommen regressiver, ursprünglich progressiv veränderter Formen, ihre Größe und Zahl, ist etwa dieselbe in Rinde und Mark, in- und außerhalb der Herde wie in den vorigen Fällen, nur daß hier viel weniger Stäbchenzellen und mehr progressiv veränderte und plasmareiche Astrocyten anzutreffen sind. Abbauerscheinungen sind auch hier nirgends vorhanden.

Die Hirnrinde ist viel weniger betroffen: Die Ausfallsherdchen in der Rinde sind geringer an Zahl, die Ganglienzellen — bis auf stellenweise vorhandene Wasserveränderungen — besser erhalten, jedoch begegnet man überall etwas mehr Nervenzellen im Mark als in den beiden vorigen Fällen.

Die Meningen an der Konvexität sind erheblich verdickt und getrübt. Die Gefäße, deren Adventitia durchweg etwas verstärkt ist, zeigen mehrfach, wenn auch nicht überall, eine mäßige Aufsplitterung der Elastica sowohl in den weichen Häuten wie in der Hirnsubstanz, nur selten gibt es Intimawucherungen geringen Umfanges, so z. B. in der Arteria basilaris. Nur ganz vereinzelt sieht man kleinere ältere lymphocytäre Infiltrate.



Abb. 7. Fall 3. Kleinhirnmark, Thionin, 9:1. Verkalkte Gefäße im Hilus des Nucleus dentatus
Konkremente im Mark.

Die Kalkkonkremente beschränken sich ganz auf Putamen und Pallidum, nur vereinzelt liegen sie noch in der inneren Kapsel, dem anliegenden Rande des Nucleus caudatus sowie in der vorderen Kommissur. Am dichtesten sind sie im oberen und medialen Teil des Putamens, wo sie nahe der inneren Kapsel zu einem bis erbsengroßen Hirnstein verbacken sind; sie reichen auch noch in das äußere Glied des Pallidums hinein, das innere Glied ist aber schon wieder ganz frei. Im Verhältnis zu der Menge der Ablagerungen ist aber das Gewebe nur wenig zerstört, die Ganglienzellen zwischen den einzelnen Konkrementen sind größtenteils gut erhalten. Die Gefäße am Rande und innerhalb dieses Bezirks besitzen Kalkeinlagerungen in Adventitia und Media in Form kleiner Körnchen oder Verkalkung der ganzen Wand. Einige wenige Gefäße sind auch völlig verschlossen. Die in der vorigen Beobachtung so eindrucksvollen Spieße in der Gefäßwand gibt es hier nicht. Im Stirn- und Occipitalpol waren in zahlreichen Präparaten nur 2—3 winzige Konkreme in Mark oder Rinde zu finden. Dagegen sind sie im Kleinhirn recht ausgeprägt, sie liegen hier in einem Gebiet außerhalb des unversehrten Nucleus dentatus im Mark bis in die benachbarten Läppchen der Hemisphären sowie in einem schmalen Bezirk des Wurms (Abb. 7). Die Gefäße im Mark sowie außerdem im Hilus des Nucleus dentatus

sind verkalkt, eines ganz verschlossen. Im übrigen gibt es zahlreiche feine Ablagerungen an den Capillaren und knollige und längliche Konkreme in der Körner- und Molekularschicht, hier zum Teil als verkalkte Dendriten.

Im Kleinhirn findet sich wieder ein Status spongiosus in der Schicht der PURKINJE-Zellen, wie er früher geschildert wurde, wenn auch weniger bedeutend und mit geringerer Schädigung der PURKINJE-Zellen, die hier nicht so durcheinandergewürfelt sind. Zu bemerken ist noch ein sklerotisches Läppchen mit stark reduzierter Körnerschicht und Ausfall der PURKINJE-Zellen.

Die Glia im Kleinhirn, Brücke und Medulla oblongata zeigen dieselben Verhältnisse wie im Großhirn. HOLZERpräparate demonstrieren die enorme Faserwucherung im Mark des Groß- und Kleinhirns sowie in der Brücke, besonders reichlich um die Gefäße.

Eine Ependymitis granularis ist hier nicht vorhanden, doch ist das Ependym vielfach defekt; einzelne Ependymzellen sind progressiv verändert, besonders im Seitenventrikel, und die subependymäre Glia ist erheblich verstärkt.

Im Rückenmark besteht im Hals- und Brustmark eine deutliche Aufhellung des Bereiches der Pyramiden-Seitenstrangbahnen. In der Pia gibt es auffallend viele Chromatophoren. Im ganzen Rückenmark ist eine mäßige diffuse Gliawucherung vorhanden, doch fehlen Verödungsherde durchweg.

Zusammenfassung: Das 14 Jahre alt gewordene schwachsinnige Mädchen war schon bei der Geburt untergewichtig. Nach der Impfung mit 1½ Jahren blieb sie in der Entwicklung zurück, danach angeblich eine Grippeerkrankung, sie verlernte das Laufen und mußte gefüttert werden. Im letzten Jahre anscheinend geringe Besserung. Mikrocephalie, relativ zu lange Extremitäten, Spitzfußstellung, Kyphose, Hornhauttrübung.

Hirngewicht 650 g. Fleck- und streifenförmige unscharf begrenzte Verödungsherde im gesamten Groß- und Kleinhirn, Mittelhirn, Brücke und Medulla oblongata. Sie fehlen im Rückenmark, in welchem eine mäßige Degeneration der Pyramidenbahn besteht. Nirgends Abbauerscheinungen. Bedeutende Fasergliose im Mark, mäßige Ganglienzellausfälle in der Hirnrinde.

Davon unabhängig Kalkkonkremente bis zur Bildung eines Hirnsteines im oberen Teil des Putamens fast ohne Beteiligung des Marklagers und der Hirnrinde, außerdem im Mark und den marknahen Läppchen des Kleinhirns. Verdickung der Meningen, Fibrose der Gefäße zum Teil mit Elasticaaufsplitterung. Subependymäre Gliaverdichtung, minimale ältere lymphocytäre Infiltrate.

Dieser dritte Fall — mit 14 Jahren der älteste unserer Beobachtungen — bietet dasselbe Bild in weniger schwerer Form: Klinisch mit Mikrocephalie, Kyphose und frühem Entwicklungsstillstand, wenn auch mit geringeren neurologischen Ausfällen und weniger schwerer Verblödung; anatomisch mit dem gleichen Befund der Verödungsherde, aber weniger starker Rindenschädigung und denselben Kalkablagerungen in den gleichen Bezirken — jedoch in wesentlich geringerem Grade. Was ihm eine besondere Bedeutung verleiht, ist der Hinweis in der Anamnese, daß der Rückgang im Alter von 1½ Jahren nach der Impfung einsetzte und

daß darauf eine schwere Krankheit, angeblich eine Grippe, folgte. Man könnte also an eine parainfektiose Encephalitis denken. Daß auch hier eine entzündliche Hirnerkrankung vorgelegen hat, wie in den beiden vorigen Beobachtungen, ist nach dem in den wesentlichen Punkten übereinstimmenden Befund nicht anzuzweifeln. Eine parainfektiose Encephalitis würde auch gut dazu passen, sie ist weniger durch massenhafte Zellinfiltrate, als durch bedeutende Plasmaaustritte charakterisiert, sowie auf der Höhe der Erkrankung durch Gliamäntel an den Gefäßen, welche sich in Körnchenzellen umwandeln können, so daß damit die zahlreichen rundlichen und länglichen Verödungsherde um die Gefäße verständlich wären. Man braucht sich nur einmal bei Betrachtung eines solchen frischen Falles zu vergegenwärtigen, welche Schäden zurückbleiben würden, wenn die Krankheit hätte ausheilen können. Daß man diese Veränderungen tatsächlich so selten zu Gesicht bekommt, liegt daran, daß die Patienten entweder auf der Höhe der Krankheit sterben oder genesen. Nur wenige dieser ausgeheilten Patienten konnten später anatomisch untersucht werden, aber dann wurden immer nur unbedeutende oder auch gar keine Ausfallsherde gefunden, weil der Prozeß nicht intensiv genug war, denn sonst hätten die Patienten die Krankheit nicht überstanden. Es gibt nur wenige Beobachtungen wie z. B. von MALAMUD (1939) nach Masern, wo ähnliche Verödungsherde wie in unseren Fällen beschrieben sind, wobei aber mehr der Verlust der Markscheiden als die allgemeine Gewebsverödung beachtet wurde. Als eine weitere Stütze für eine parainfektiose Encephalitis sind die Kleinhirnveränderungen anzusehen, welche nur als Folge eines erheblichen Ödems gewertet werden können. Im Kleinhirn breitet sich ein Ödem nicht nur im Marklager aus, sondern bevorzugt auch die Schicht der PURKINJE-Zellen, welche dabei aus ihrem Lager dislociert werden, wie I. E. MEYER (1949) kürzlich dargestellt hat. Bei jeder Meningitis und bei jeder Encephalitis kommt es zu einem Hirnödem, natürlich in sehr wechselnder Ausdehnung und längst nicht immer mit schädlichen Folgen, aber bei der parainfektiosen Encephalitis ist wegen der erhöhten Plasmaaustritte ganz besonders damit zu rechnen.

Endlich spricht die Ausbreitung des Prozesses über das gesamte Marklager des Groß- und Kleinhirns mitsamt dem Hirnstamm eher für als gegen eine parainfektiose Encephalitis. Das Erstaunliche ist nur, daß diese schwächlichen Kinder die schwere Krankheit überlebt haben.

Über die Kalkablagerungen wird weiter unten zu sprechen sein.

4. Fritz M. (44 . 54) wurde 2 Jahre und 8 Monate alt. Er ist unehelich geboren. Es handelt sich um ein „konstitutionell körperlich minderwertiges und imbezilles Kind, das weder gehen noch stehen noch sprechen kann.“ Es ist praktisch blind, reagiert nur auf Lichtreize, kann aber nicht fixieren, es ist erheblich unterentwickelt, alles Weitere ist unbekannt.

Große 85 cm, Gewicht 4,5 kg. Angedeuteter Turmschädel. Umfang 36 cm, Kryptochismus, Leistenkanal offen, Augen stark eingesunken, Pupillen eng, reagieren auf Licht, Sehnenreflexe vorhanden, Babinski li. positiv, keine ausgesprochenen Spasmen; Säuglingshaltung, bewegt sich nicht, nicht fixierbar, kein Kontakt mit der Umgebung, muß gefüttert werden und wimmert vor sich hin.

Die Sektion ergab keinen besonderen Befund an den inneren Organen.

Mikrocephales Gehirn, 430 g, Meningen verdickt, Ventrikel gleichmäßig erweitert, das Marklager ist auffallend schmal und etwas fleckig, die Rinde relativ breit.

Histologische Untersuchung: Meningen sehr weiträumig und verdickt, einzelne frische Blutaustritte, nirgends entzündliche Infiltrate, Gefäße etwas fibrös, keinerlei Veränderungen der Intima oder Elastica. Es gibt auffallend viel Chromatophoren in der Pia über dem ganzen Groß- und Kleinhirn sowie am Rückenmark.

Die Architektonik der Hirnrinde ist nicht gestört. Es gibt diffuse geringe Ausfälle von Nervenzellen, verschiedentlich sklerotische Zellen und Wasserveränderungen neben gänzlich unversehrten. Die Gliazellen sind mäßig vermehrt, besonders Astrocyten und auch wieder regressive Stäbchenzellen.

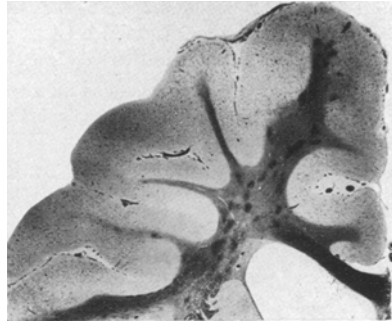


Abb. 8. a) Fall 4. Stirnhirn, Markscheidenfärbung, 4,5 : 1. Verödungsherde im Mark um erhaltenen Markinseln.



Abb. 8. b) Fall 4. Kleinhirn, Markscheidenfärbung, 3:1. Markinseln im verödeten Kleinhirnmark.

Im Mark des Groß- und Kleinhirns (Abb. 8a und b) sind überall die gleichen Aufhellungsherde vorhanden wie in den vorigen Fällen, nur sind sie hier viel weniger spongiös und enthalten auch mehr Markfasern, so daß sie im Markscheidenpräparat weniger blaß erscheinen und die Kontraste mit den erhaltenen Markinseln nicht so auffällig sind, andererseits sind sie aber etwas ausgedehnter und diffuser. Die innere Kapsel ist sehr schmal, in Brücke und Medulla oblongata gibt es keine Herde, ebenso wenig im Rückenmark, wo nur eine leichte Degeneration der Pyramidenstrangbahn vorhanden ist.

Im Zellpräparat fällt die relativ große Zahl von Nervenzellen im Mark auf. Oligodendrogliazellen und Astrocyten sind vermehrt, besonders wieder im Mark. Auch die Faserглиose ist sehr ausgesprochen. Im Occipitallappen gibt es eine auffällige Zahl von progressiven Astrocyten mit großem Kern und reichlichem Plasma, und zwar ganz besonders im Gebiet der Sehstrahlung. Abbauerscheinungen fehlen durchweg. In Fettpräparaten bemerkt man an vielen Stellen eine lebhaft Rotfärbung des Blutplasmas in den Gefäßen (Lipämie).

Am Boden des 4. Ventrikels mehrfache Gliaknötchen (Ependymitis granularis). Entzündliche Infiltrate waren nirgends aufzufinden.

Die Kalkkonkremente sind hier sehr viel spärlicher als in den vorigen Fällen. Sie treten überhaupt erst in den mittleren Teilen der Stammganglien auf: Im oberen inneren Teile des Putamens und dem angrenzenden äußeren Gliede des Pallidums, sind aber so locker ausgestreut, daß man in einem Gesichtsfeld bei schwacher Vergrößerung immer nur einige wenige zu sehen bekommt. In einer langen Vene des Putamens sind verschiedene kleine spießförmige, radiär zum Lumen gerichtete und von Elastica umgebene Einlagerungen vorhanden, wie sie vorher beschrieben wurden. Im caudalen Teile des Putamens sind die Konkremeente etwas häufiger und greifen über die innere Kapsel in den Rand des Thalamus über. In dieser Höhe gibt es auch einige kleine Konkremeente in der Hirnrinde am tiefsten Punkte des Tales von F I, doch ist das Zentrum semiovale frei. In einem Schnitt durch den Occipitallappen finden sie sich im dorsalen Teile oberhalb des Ventrikels in den Tiefen der Windungstäler, jedoch nicht im Mark. Im Kleinhirn sind nur einige wenige Kalkkonkremente an Dendriten in der Molekularschicht von marknahen Läppchen verstreut zu sehen. Hier besteht auch der gleiche Status spongiosus in der Schicht der PURKINJE-Zellen, wie er früher geschildert wurde, doch sind die PURKINJE-Zellen selbst nicht wesentlich verändert. Der Nucleus dentatus ist unversehrt. Die Glia-verhältnisse entsprechen denen des Großhirns.

Zusammenfassung: Der etwas über 2½ Jahre alt gewordene Knabe war imbezill und zurückgeblieben, er konnte weder gehen noch sprechen. Mikrocephalie mit Turmschädel. Kryptochismus, keine ausgesprochenen Spasmen. In dem 430 g schweren Gehirn finden sich die gleichen fleckigen Verödungsherde im Mark des Groß- und Kleinhirns mit erhaltenen runden Markinseln, jedoch nicht in Brücke, Medulla oblongata und Rückenmark. Keine Abbauerscheinungen. Kleine diffuse Ausfälle in der Hirnrinde, viele progressive Astrocyten, besonders im Mark und erhebliche Faserглиose. Ganz vereinzelte Kalkkonkremente im Putamen, Pallidum, Hirnrinde und Kleinhirn. Verdickung der Meningen mit zahlreichen Chromatophoren, mäßige Gefäßfibrose, Ependymitis granularis. Eine Besonderheit dieser Beobachtung ist die Lipämie.

Auch hier dürfte trotz des Fehlens aller Reste entzündlicher Infiltrate an einer abgelaufenen Meninge-Encephalitis kein Zweifel bestehen. Wie weit die auffällige Gliaproliferation im Occipitallappen damit zusammenhängt, ist nicht zu sagen, vielleicht ist sie auch nur der Ausdruck einer noch im Gange befindlichen Degeneration der Sehstrahlung; dies konnte aber nicht genauer untersucht werden. Auch über die Lipämie läßt sich nichts ausmachen. Hervorzuheben ist, daß die sehr spärlichen Kalkablagerungen wieder die gleichen Hirnabschnitte bevorzugen.

5. Es bleibt nun noch über die einzige *Beobachtung aus der Literatur* von HORANYI-HECHST und A. MEYER (1939) zu berichten. („Diffuse sclerosis with preserved myelin islands: a pathological report of a case with a note on cerebral involvement in RAYNAUDS disease.“ J. of Ment. Sci. 1939.)

Es handelt sich um ein unehelich geborenes Mädchen mit ausgesprochener Mikrocephalie, welches mit 6 Jahren in einer Anstalt aufgenommen wurde. Damals waren Pupillen und Sehnenreflexe normal. Sie konnte sich nicht selbst besorgen, doch lernte sie mit der Zeit selbst essen und konnte kleine Hilfeleistungen vollbringen. Mit 13 Jahren setzte die Menstruation ein, sie ging regelmäßig zur Schule, hielt sich sauber; es wurden choreatische Bewegungen vermerkt. Mit 18 Jahren wurde festgestellt, daß sie weder Tag noch Monat wußte, nicht rechnen und nur wenige Worte sprechen konnte; körperlich war sie gesund. Im 24. Lebensjahr bekam sie Schmerzen im li. Fuß und eine Anschwellung desselben. Im folgenden Jahre entdeckte man eine Atrophie der Fingerspitzen und Zehen, und es wurde eine RAYNAUDSche Krankheit diagnostiziert. Der Gang wurde unsicher, und sie begann zu verblöden. Im 26. Lebensjahr machte sie eine Iritis durch, der Kopfumfang betrug zu der Zeit 34 cm, das Gewicht etwa 33 kg. Sie konnte nicht sprechen, verstand aber etwas. Im folgenden, ihrem 27. Lebensjahr verstarb sie plötzlich.

Sektion: Körperlich in gutem Ernährungszustand, innere Organe ohne besonderen Befund. Hirngewicht 670 g, leichte Erweiterung der Ventrikel, einfacher Windungsbau, Basalganglien und innere Kapsel verschmälert, die weiße Substanz ist leicht bräunlich verfärbt mit zahlreichen weißen Flecken.

Die *histologische Untersuchung* des Gehirns ergab eine allgemeine Verdickung der Meningen, besonders über dem Kleinhirn, jedoch nirgends entzündliche Erscheinungen. Die Gefäßwände waren erheblich verdickt, zum Teil hyalin verändert; gelegentliche Intimaproliferationen, Aufsplitterung und Wucherung der Elastica. Capillar- und Präcapillarfibröse im gesamten Großhirn und Hirnstamm. Rindenarchitektonik ungestört, keine Zellausfälle; geringe degenerative Veränderungen der Nervenzellen. Stellenweise bemerkenswerte Anzahl proliferierter Astrocyten und Randgliose. Nirgends Fett-färbbare Substanzen, weder in Nervenzellen, noch in der Glia oder in mesodermalen Zellen. In der Hirnrinde ungleichmäßige Anfärbung der Markscheiden in hellen und dunkleren Flecken. Allgemeine symmetrische Entmarkung der weißen Substanz vom Frontal- bis zum Occipitalpol, besonders auch der subcortikalen Faserung; überall tigerfellartig verteilte Markflecke ohne Beziehung zu Blutgefäßen. Die Achsenzyylinder waren in diesen, aber auch in den demyelinisierten Partien gut erhalten. Abbaubsubstanzen sind mit keiner Methode nachweisbar. Bedeutende Faserглиose und viele Astrocyten, eine bemerkenswerte Zahl von heterotopen Ganglienzellen ist im Mark verstreut. Stammganglien myelinhaltig, nur im Globus pallidus einige Entmarkungsflecken. Pseudokalkniederschläge in der Media und Adventitia der Arterien des Pallidums, aber auch freie Konkreme. Das Pigment im Pallidum und in der roten Zone der Substantia nigra ist erheblich vermehrt, ohne Verminderung der Ganglienzellen. Auch im Nucleus dentatus waren Kalkkonkremente ohne Beeinträchtigung dieses Kernes vorhanden. Vermehrung der Glia im Mark, auch von Astrocyten, keine Rindenstörungen im Kleinhirn. Kleine frische Blutaustritte ohne Gewebsreaktion in der Molekularschicht, keine Degeneration von Faserzügen, auch nicht der Pyramidenbahn.

In ihrer Schlußbetrachtung heben die Autoren, welche an PELIZÄUS-MERZBACHERsche Krankheit gedacht hatten, die Abweichungen von diesem Leiden hervor: Klinisch die Mikrocephalie, die RAYNAUDSche Krankheit, den Mangel an Spasmen und anatomisch die Kalkablagerungen und die Pigmentvermehrung im Pallidum. Sie weisen auf die einfache

Windungsbildung und die zahlreichen Ganglienzellen im Mark als Anzeichen einer gestörten Entwicklung hin. Sie vermuten eine Beziehung der Gefäßveränderungen mit der RAYNAUDSchen Krankheit, lassen aber die Diagnose und die Zugehörigkeit zu der PELIZÄUS-MERZBACHERSchen Krankheit offen.

Diese Beobachtung stimmt mit den bisher besprochenen Fällen bis in die Einzelheiten überein, sobald man sich von der Vorstellung losgelöst hat, daß es sich um eine PELIZÄUS-MERZBACHERSche Krankheit handeln müsse. Wie wenig sie anatomisch mit dieser gemein hat — bis auf die äußere Ähnlichkeit des Markscheidenbildes —, haben die Autoren schon selbst betont. Auch die Gefäßveränderungen haben damit nichts zu tun; sie können aber auch nicht mit der RAYNAUDSchen Krankheit in Beziehung gesetzt werden. Die Gefäßwandschäden der Thrombenangiitis obliterans sind anderer Art und ebenso die von ihr abhängigen Veränderungen im Gehirn. Die bei der Patientin beschriebenen Gefäßveränderungen sind vielmehr die gleichen wie in unseren Fällen und ebenso Folge einer abgelaufenen Meningoencephalitis, worauf auch die ausdrücklich hervorgehobene Verdickung der Meningen hinweist. So ergibt sich, daß auch die diffuse „Entmarkung“ durch Zusammenfluß von Verödungsherden gedeutet werden darf, denn die beigegebenen Abbildungen unterscheiden sich nicht von denen unserer Beobachtung 3 und 4. Keinesfalls aber handelt es sich um eine PELIZÄUS-MERZBACHERSche Krankheit, welche einen degenerativen, progressiven Entmarkungsprozeß darstellt. Auch die Kalkniederschläge gehören nicht dazu, welche aber die Übereinstimmung mit unseren Beobachtungen abrunden, und es fehlt schließlich auch nicht die Mikrocephalie.

In allen 5 Fällen besteht die eigenartige Symptomentrias: Mikrocephalie, Meningoencephalitis und Kalkablagerungen in überraschender Gleichförmigkeit. Wie läßt sich dies miteinander vereinbaren?

Eine Mikrocephalie kann genetisch oder durch eine frühe Entwicklungshemmung bedingt sein, sie kann aber auch dadurch entstehen, daß eine Hirnerkrankung vor oder bald nach der Geburt — hier also die Meningoencephalitis — das weitere Wachstum des Schädels unterbindet. Jedenfalls ist diese Erkrankung in allen Fällen sehr früh anzusetzen, dafür sprechen die Krankengeschichten, der anatomische Befund eines längst abgeklungenen Prozesses und das Persistieren der Ganglienzellen im Mark (Migrationshemmung), deren auffallende Menge in jedem Fall hervortrat. Im dritten Fall legt die Anamnese die Diagnose einer parainfektiösen Encephalitis — nach Grippe oder Impfung — nahe. Wie oben ausgeführt, spricht die Ausbreitung sowie die Art und Lage der Verödungsherde eher dafür als dagegen, und man wird bei der Gleichartigkeit des Befundes in allen 5 Beobachtungen diese Diagnose vielleicht auch für die übrigen Fälle vermuten dürfen, auch wenn aus der Vorgeschichte dafür keine Belege beigebracht werden können.

Der Zusammenhang der *Kalkablagerungen* mit diesem Prozeß läßt sich nicht ohne weiteres verstehen, dazu bedarf es eines kurzen Überblicks über das Zustandekommen solcher Konkreme im Gehirn.

Nach SCHADE, KLINKE u. a. vollzieht sich die Konkrementbildung aus einer mit Calciumsalzen übersättigten Lösung (eventuell Gewebsflüssigkeit), in welcher diese Verbindungen durch Eiweiß als Schutzkolloid in Lösung gehalten werden. Bei einer Störung dieses Milieus, namentlich durch Änderung der Wasserstoff-Ionen-Konzentration fällt Eiweiß aus und reißt Kalksalze mit nieder. Stets handelt es sich dabei um irreversibel ausfallende Kolloide. Das entstandene Produkt ist gemischt kolloid-krystalloid und weist damit veränderte Löslichkeitsverhältnisse auf. Bringt man ein bereits gefälltes Kolloid in eine Krystalllösung, so schlagen sich die Salze nur an der Außenfläche nieder, während sie bei der Fällung im Organismus vermischte sind. Dies zeigt sich schon darin, daß man durch Einlegen in Säuren die Form der Konkreme in Gestalt eines Eiweißgerüsts zurückbehält. Die Niederschläge können durch weiteren Ansatz wachsen, wodurch eine konzentrische Schichtung zustande kommt. Durch Schrumpfung der Kolloide in den Konkrementen wird die Oberfläche mit der Zeit rauh und unregelmäßig (SCHADE, 1909).

Nach diesem Prinzip scheinen sich die Verkalkungen im ganzen Tierreich zu bilden (BIEDERMANN, 1914). In vielen Fällen wird ausdrücklich zu diesem Zweck von den Zellen eine Flüssigkeit sezerniert, in welcher der Kalk ausgeschieden wird, z. B. im Mantel der Conchylien. Wenn ein Krystallisationspunkt entstanden ist, können weitere kolloid-krystalloide Anlagerungen erfolgen, aber unter Umständen auch reine Krystalloide, eventuell aus dem umgebenden Medium des Meerwassers (Seesterne). Auch bei der Knochenbildung werden Kalksalze unter Mithilfe von Zellen und Fermenten ausgeschieden. Darüber sagt M. B. SCHMIDT (1948): „Für die von LERICHE und POLLICARD und ähnlich von WATT geäußerte Meinung, daß der Kalk von den Osteoblasten direkt sezerniert werde und vorher körnig in ihrem Protoplasma aufgespeichert sei, finde ich aus meinem Material keinen Beweis. Vielmehr lassen die Bilder ohne Ausnahme erkennen, daß die Ausfällung der in der Gewebsflüssigkeit gelösten Kalksalze infolge einer von den Zellen ausgehenden Veränderung des chemischen Verhaltens der Zwischensubstanz geschieht, also auf einer Leistung derselben beruht.“

Unter pathologischen Verhältnissen können Kalkniederschläge entstehen 1. herdförmig durch lokale Ernährungsstörungen des Gewebes bei unverändertem Kalkstoffwechsel (dystrophische Verkalkung), 2. als diffuse Einlagerung im gesunden Gewebe durch eine Kalkstoffwechselstörung (M. B. SCHMIDT, 1921). Dabei darf man aber die Grenzen nicht allzu scharf ziehen, denn nicht selten kommt beides nebeneinander vor. Diese Kalkablagerungen bestehen immer — ebenso wie im Knochen —

aus einem Gemisch von phosphor- und kohlensaurem Calcium, welches ein Doppelsalz bildet (Hydroxylapatit).

Im Gehirn findet man bekanntlich bei anscheinend gesunden Personen Kalkniederschläge in der Gefäßwand und frei im Gewebe in mäßiger Menge oft im Globus pallidus, gelegentlich auch im Ammonshorn und im Gebiet des Nucleus dentatus (auch bei Tieren). Da diese Gebilde oft keine Kalkreaktion geben, sich aber färberisch wie echte Kalkablagerungen verhalten, hat SPATZ sie als „Pseudokalk“ bezeichnet. Nach Untersuchungen von OSTERTAG (1930) handelt es sich um albuminoide Niederschläge; von 74 Fällen konnte er nur 7 maleinen Kalkgehalt chemisch (Oxalsäure) nachweisen. Er deutet ihn als ein „Absorptionsphänomen eines kolloiden Körpers“. Diese Ablagerungen müssen als Folge geringfügiger Störungen des lokalen Stoffwechsels angesehen werden, eine klinische Bedeutung kommt ihnen gewöhnlich nicht zu, dies geschieht erst, wenn bei stärkerer Anhäufung Schäden im Gewebe verursacht werden.

Nach den vorher dargelegten physikalisch-chemischen Vorgängen bei der Konkrementbildung, welche ganz allgemein zu gelten scheinen, ist es trotz des negativen Befundes doch sehr unwahrscheinlich, daß diese Ablagerungen im Gehirn zum großen Teil keine Kalksalze enthalten sollen; vielleicht sind sie nur in so geringfügiger Menge oder in einer Bindung vorhanden, daß sie sich mit unseren relativ groben chemischen Methoden dem Nachweis entziehen. Bei der Gesetzmäßigkeit der Niederschlagsbildung im ganzen Tierreich bedürfte es wohl einer Begründung, warum ein so universelles Prinzip im Gehirn durchbrochen werden sollte. Vielleicht könnten spektral-analytische Untersuchungen hier weiterführen.

Wenn wir den folgenden Erörterungen die Hypothese zugrunde legen, daß diese Ablagerungen wahrscheinlich stets einen gewissen Kalkgehalt besitzen, so ist dies für die histologische Betrachtung jedoch unerheblich, da sich die Niederschläge sowohl mit wie ohne nachweisbare Kalksalze morphologisch und färberisch völlig gleich verhalten. Wie kompliziert die Dinge im einzelnen liegen, soll keineswegs übersehen werden; hier kommt es nur auf die große Linie an, um ein Verständnis für die anatomischen Gegebenheiten bei der Ablagerung der Konkreme im Gehirn zu gewinnen.

Überall, wo sich lokale Kalkablagerungen im Zentralnervensystem finden, läßt sich eine vorausgegangene Vermehrung der Gewebsflüssigkeit, oft bis zu einem ausgesprochenen Ödem wahrscheinlich machen. So findet man z. B. bei der STURGE-WEBERSchen Krankheit in der Hirnrinde Konkreme frei im Gewebe, in Begleitung von Gefäßen oder in ihrer Wand eingelagert, jedoch nur im Bereich der angiomatösen Veränderungen in den weichen Häuten. Diese Lagebeziehung deutet auf Kreislaufstörungen mit „Saftstauung im Gliagewebe“ (NORDMANN, 1939), d. h. also ein Ödem, aus dem sich die Konkreme niederschlagen konnten. „Die Verkalkung und Vermehrung dieser Massen“, sagt NORDMANN, „ent-

spricht ganz den Anschauungen, die SCHADE über die Entwicklung von kolloid-krystalloiden Konkrementen entwickelt hat“. Damit können dystrophische Verkalkungen von Gewebsbestandteilen, Ganglienzellen usw. kombiniert sein, wenn diese durch das Ödem geschädigt wurden. Ebenso zu erklären sind die in der Umgebung von Tumoren, Abscessen und Parasiten nicht seltenen Kalkablagerungen. Verkalkungen bei cerebraler Kinderlähmung betreffen meist Nekroseherde, deren Entstehung stets mit einem Ödem verbunden ist; H. JACOB (1930) hat auf vorübergehende Kalkabscheidungen bei Kolliquationsnekrosen hingewiesen. Auch für die Konkrementbildung innerhalb von Tumoren ließe sich der Nachweis führen, daß auch da eine wesentliche Vermehrung der Gewebsflüssigkeit zur Abscheidung notwendig ist. Manche entzündliche Prozesse neigen zu Kalkablagerungen (z. B. Toxoplasmose); bei ihnen ist ja eine vermehrte Flüssigkeitsabscheidung aus den Gefäßen durch die Entzündung ohne weiteres gegeben.

Natürlich genügt nicht das Vorhandensein eines Ödems, um Verkalkungen herbeizuführen, sondern die Flüssigkeit muß eine eiweißhaltige, mit Kalksalzen übersättigte Lösung darstellen. (Die Ursachen dafür sollen später berührt werden.) Daraus ergibt sich im Hinblick auf die früheren Erörterungen:

1. Niederschläge aus übersättigten Lösungen erfolgen kurzfristig; Kalkkonkremente brauchen also keine lange Zeit zu ihrer Entstehung (z. B. CO-Vergiftung).
2. Die Abscheidungen können nur in dem durchtränkten Gebiet erfolgen; ihre Lokalisation ist also abhängig von der Ausdehnung des Ödems.
3. Die Fällung aus der übersättigten Lösung ist eine einmalige, denn sobald einmal Krystallisationspunkte vorhanden sind, kann eine neue Übersättigung nicht stattfinden, da etwa vorhandener Kalk sich sofort an die bereits gebildeten Keime ansetzt. Daraus folgt, daß die Ausdehnung dieser einmaligen Ausfällung bereits die endgültige Ausbreitung der Konkremeinte bestimmt.

Bei dem Symptomenkomplex der sogenannten „diffusen symmetrischen Kalkablagerungen“ werden die Konkremeinte nicht an beliebigen Stellen ausgeschieden, sondern immer nur in bestimmten Regionen, während andere stets verschont bleiben. Dies trifft für die eigenen Fälle ebenso zu wie auch für die hierher gehörigen Beobachtungen aus der Literatur (vgl. VOLLAND). Im Großhirn finden sie sich im Marklager, den tiefen Windungsabschnitten und den Stammganglien, dagegen niemals in den Windungskuppen und fast nie unmittelbar an der Ventrikelwand; das ist im Stirnhirn ebenso wie im Occipitallappen. Gelegentlich kommen sie auch im roten Kern vor, der Substantia nigra oder in der Mitte der Brücke. Im Kleinhirn liegen sie in oder um den Nucleus dentatus, im Marklager bis in die zentralen Lämpchen, stets fehlen sie in den peripheren

Läppchen sowie auch fast immer an der Ventrikelwand. Ganz allgemein: Die Konkreme bevorzugen das Innere der Hirnsubstanz in Groß- und Kleinhirn und verschonen die peripheren Gebiete der äußeren und inneren Hirnoberfläche. Dies gilt aber *nur* für das spezielle Bild der „diffusen symmetrischen Kalkablagerungen“.

Mit dieser Lokalisation ist bereits die Ausdehnung des diffusen Hirnödems gekennzeichnet, welches sich hauptsächlich im Marklager der Hemisphären ausbreitet (JABUREK); es kann durch geschlossene Markfaserzüge, wie Capsula externa und extrema und die Marklamellen des Pallidums (durch Capillarität?) weitergeleitet werden. In diesen Gebieten können auch bei besonders langdauerndem Ödem Schäden an den Markfasern festgestellt werden (Ödemnekrose: H. JACOB, 1940), während sich die Nervenzellen auffallend resistent erweisen (SCHOLZ, 1949). Dazu paßt es gut, daß sich weder in den Stammganglien noch in den tiefen Windungstälern die Ganglienzellen neben den Kalkkonkrementen im allgemeinen als unversehrt erweisen und erst dann angegriffen werden, wenn das Wachstum und die Verklumpung der Kalkablagerungen sie ersticken.

In unseren hier beschriebenen Fällen handelt es sich um dieselben diffusen symmetrischen Kalkablagerungen, nur sind sie hier mit einer encephalitischen Krankheit kombiniert. Die Lage der Kalkkonkremente bleibt aber völlig unabhängig von den Verödungsherden. Es liegt also keine dystrophische Verkalkung nekrotischen Gewebes vor. Wäre dies der Fall, so würden die Kalkablagerungen innerhalb der Herde liegen müssen und organisch in die Gewebelemente eingebaut sein, wie es bei der Toxoplasmose geschieht. Bei dieser kommen Verkalkungen von abgestorbenen Zellen und deren Bestandteilen vor, aber nur innerhalb der Granulome, als deren Kennzeichen sie übrigbleiben, wenn der entzündliche Prozeß abgeklungen ist; außerhalb derselben fehlen sie vollständig. In unseren Fällen dagegen ist es gerade umgekehrt: Die Konkreme liegen diffus ausgestreut und nur zufällig auch einmal in einem Verödungsherd ohne Beziehung zu dessen Struktur.

Es ist keine Frage, daß das durch die Encephalitis hervorgerufene Ödem wesentlich bei der Kalkablagerung mitgewirkt hat; als sicheres histologisches Kennzeichen des Ödems ist die oben beschriebene Auflockerung der PURKINJE-Zellschicht im Kleinhirn in *allen* 4 eigenen Fällen zu verzeichnen. Die Niederschlagsbildung ist gewissermaßen ein sekundärer — unabhängig von dem Gang der encephalitischen Schädigung einhergehender Prozeß. Dies kommt auch bei anderen Encephalitiden in gleicher Art vor, so bei juveniler Paralyse, wie ich es in einem eigenen Fall gesehen habe und wie es von VAN BOGAERT (1949), ROGER usw. (1948) beschrieben ist. Ferner hat DÜRCK (1921) in einer ausführlichen Arbeit gezeigt, daß bei der Encephalitis epidemica diffuse Kalkablagerungen nicht selten sind, welche, wie sich aus seiner Be-

schreibung ergibt, ebenfalls keine direkten Beziehungen zu dem Grundprozeß aufweisen. DÜRCK betont die eigenartige Lokalisation, ohne sie erklären zu können. Das Vorkommen von Kalkablagerungen bei Encephalitiden steht im Einklang mit der SCHADESchen Ansicht, daß nur die „abgearteten Kolloide“ der entzündlichen Erkrankungen — im Gegensatz zum Stauungsödem — zur Konkrementbildung disponieren. Im übrigen aber sind die diffusen symmetrischen Kalkablagerungen meist nicht durch entzündliche Prozesse, sondern eher wohl durch innersekretorische Störungen bedingt (OSTERTAG u. a.). In unseren beiden ersten Fällen ist ausdrücklich angegeben, daß die Kinder schwer zu ernähren waren und chronisch an Erbrechen litten. Vielleicht darf man das auf einen Pylorusspasmus beziehen, jedenfalls läßt das häufige Erbrechen an eine Hypochlorämie denken, welche zur Kalkabscheidung prädestiniert.

Wenn so die einzelnen Komponenten dieses Krankheitsbildes auch dem Verständnis nähergebracht sein mögen, so ist doch der innere Zusammenhang des übereinstimmenden Vorkommens von Mikrocephalie, encephalitischem Prozeß und diffusen Kalkablagerungen damit noch nicht restlos geklärt; es mögen wohl noch eine Anlage oder innersekretorische Einflüsse dabei wirksam sein.

Zusammenfassung.

Bei einem Geschwisterpaar, sowie einem 14jährigen Mädchen und einem nahezu 3jährigen Knaben wird eine Erkrankung beschrieben, welche anatomisch durch die 3 Symptomenkomplexe: Mikrocephalie, abgelaufene Meningoencephalitis und diffuse symmetrische Kalkablagerungen charakterisiert ist. Ein gleichartiger Fall konnte in der Literatur gefunden werden.

Die Meningoencephalitis hat neben einer Verdickung der weichen Häute, charakteristischen Gefäßveränderungen und Ependymitis granularis zahlreiche Verödungsherdchen — vorwiegend in der Marksubstanz des Groß- und Kleinhirns — hinterlassen, welche zum Teil zusammengefloßen sind, wodurch erhaltene Markinseln ausgespart werden. Damit erinnert das Markscheidenpräparat an das Bild der PELIZÄUS-MERZBACHERSchen Krankheit. Am ehesten entspricht dieser Prozeß einer para-infektiösen Encephalitis, welche in einem Fall auch anamnestisch wahrscheinlich gemacht werden kann.

Die Mikrocephalie ist möglicherweise durch die sehr früh abgelaufene Meningoencephalitis bedingt.

Die Kalkkronkemente liegen frei im Gewebe ausgestreut, zum Teil auch in Gefäßwänden, und zwar im Marklager des Großhirns, einschließlich der tiefen Windungstäler, den Stammganglien sowie im Mark des Kleinhirns und den marknahen Läppchen desselben, wobei die peripheren Teile der Rinde in Groß- und Kleinhirn verschont bleiben. Diese Ver-

teilung entspricht dem Typus der „diffusen symmetrischen Kalkablagerungen“ (VOLLAND, 1940; BEYME, 1945). Sie sind unabhängig von den Verödungsherden.

Die Entstehung der Konkremeute beruht auf Fällungen kolloidkrystalloider Natur aus der vermehrten, mit Kalksalzen übersättigten Gewebsflüssigkeit.

Die primäre Lokalisation der Konkremeute wird bestimmt durch die Ausbreitung des Hirnödems, welches der Kalkablagerung vorausgeht.

Die Bedingungen für die Ausscheidung der Kalkkonkremente sind in Störungen des Stoffwechsels und der inneren Sekretion zu vermuten.

Anmerkung bei der Korrektur.

Die ausgezeichnete Abhandlung von BEYME über einen der familiären Fälle symmetrischer Kalkablagerungen von FRITZSCHE, in welcher die kolloidchemischen und ätiologischen Probleme erschöpfend behandelt werden, wurde mir erst nach der Niederschrift dieser Arbeit bekannt. An den Konkrementen seines Falles ist der Gehalt von Hydroxylapatit von BRANDENBERGER röntgenologisch nachgewiesen worden. Seine Anschauungen decken sich im wesentlichen mit den hier vertretenen kolloidchemischen Vorstellungen; er sieht die „Ursache der Konkrementbildung in einer abnormen Steigerung der physiologischen, mit dem Altern einhergehenden Entmischungsvorgänge in denjenigen kolloiden Systemen, welche das Ausgangsmaterial für die Bildung der Pseudokalkkörperchen darstellen.“

Literatur.

In der Arbeit von FRIEDRICH BEYME, Über das Gehirn einer familiär Oligophrenen mit symmetrischen Kalkablagerungen, besonders in den Stammganglien (Schweiz. Arch. Neur. 56, 1945) ist fast die gesamte einschlägige Literatur enthalten. Für die vorliegenden Ausführungen sei nur verwiesen auf:

BIEDERMANN: Im Handbuch d. allg. Physiologie, Bd. 3, 1914. — VAN BOGAERT: Mschr. Psychiatr. (Basel) 118, 30 (1949). — DÜRCK: Z. Neur. 72, 1921. — HÄEBLER: Physiko-chemische Medizin, Steinkopf 1939. — JABUREK: Arch. Psychiatr. 104, (1939). — JACOB, H.: Über die diffuse Hemisphärenmarkerkrankung nach Kohlenoxydvergiftung, Z. Neur. 167, 161 (1939). — Über passagere eiweiß-gebundene Kalkausfälle im zelligen Abbaustadium von Kolliquationsnekrosen. Z. Neur. 174, 513 (1942). — KLINKE: Erg. Physiol. 26, 1929. — MALAMUD: Arch. of Neur. 41, 943 (1939). — MEYER, I. E.: Arch. Psychiatr. 181, 736 (1949). — NORDMANN, HANS-HUGO: Die morphologischen Veränderungen an den Gefäßen der Hirnhäute und der Hirnsubstanz bei einem Falle von STURGE-WEBERScher Krankheit. I. D. Kiel 1939. — OSTERTAG: Virchows Arch. 275, 828 (1930). — ROGER, ALLIEZ, et GASTAUT: Rev. neur. 80, 533 (1949). — SCHADE, H.: Münch. med. Wschr. 1909. — SCHERER, E.: Z. Neur. 152, 632 (1934). — SCHMIDT, M. B.: Die Verkalkung, Hdb. Allg. Path. von KREHL und MARCHAND, III, 2, 215 (1921). — Virchows Arch. 316, 1 (1948). — SPATZ: Z. Neur. 77, 1922. — VOLLAND: Arch. Psychiatr. 111, 5 (1940).

Prof. I. HALLERVORDEN, Max-Planck-Inst. f. Hirnforschung, (16) Gießen,
Friedrichstraße 24.